ITEM 303 : TUMEUR DE L'ESTOMAC

- Incidence globale en baisse mais reste **fréquent** et **grave.**
- **2e** cause de mortalité **mondiale** par cancer. **Survie 5 ans = 15 %.**
- **Zone à haut risque** = **Asie, Amérique du Sud et Centrale** ; et zone à bas risque = Europe de l'Ouest, Amérique Nord.
- En France : **5e** cancer le plus fréquent, 3e cancer digestif, 6515 nouveaux cas/an. Âge moyen = **71 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme**, prédominance **masculine** (1,86). Incidence en ↗ pour les K proximales (cardia = jonction oeso-gastrique) et diffuses (linite), ↘ pour les K distales et ADK.

HISTOLOGIE

- Tumeur épithéliale maligne : **adénocarcinome** (95 %) → tubuleux, papillaire, mucineux (colloïde muqueux), à cellules indépendantes (cellules en bague à chaton).
- Plus rarement : carcinome adéno-squameux, carcinome épidermoïde, carcinome à petites cellules, carcinome indifférencié.
- Tumeur épithéliale bénigne : **polype hyperplasique, adénome** ou **polype glandulo-kystique.**
- Autres : **tumeur endocrine, lymphome malin non hodgkinien (de MALT), tumeur stromale (= GIST**).

Classification histologique de Lauren

- **ADK** de type **intestinal glandulaire** (90 %) : sujet âgé +++ tumeur différenciée, peu agressive.
- **ADK** de type **diffus** (10 %) à prédominance de **cellules indépendantes muco-sécrétantes** (dont les **linites**) : sujet jeune +++, prédominance féminine.
- **ADK mixte.**

FDR

***Helicobacter Pylori* +++**

= BGN, transmission oro-orale.
- Principal FdR d'**adénocarcinome** et de **lymphome gastrique.**
- **Gastrite → gastrite chronique atrophique** (25 %) → **métaplasie** (15 %) → **dysplasie → ADK distal,** généralement de type **intestinal** (chez < 1 % des patients infectés).
- Indications de la recherche : ATCD de résection localisée d'un cancer gastrique, mutation des gènes de réparation de l'ADN, lymphome de MALT, IPP > 6 mois, avant by-pass gastrique.
- Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 ou par sérologie : < 40 ans.
- Endoscopie + biopsies : > 40-45 ans.

/!\ *H. pylori* peut ne pas être retrouvé sur les biopsies gastriques d'un cancer et quand même être la cause (élimination secondaire à l'atrophie/achlorhydrie) : **recherche d'une infection par sérologie.**
- Il est recommandé de rechercher et d'éradiquer une infection à HP **chez tous les apparentés au 1er** degré d'un patient HP+ avec lymphome ou adénocarcinome.
- Traitement à connaitre (cf. item ulcère gastroduodénaux).

Facteurs génétiques

- 3 % des cancers de l'estomac.

→ **Consultation oncogénétique** si ATCD familiaux de cancer gastrique ou survenue précoce **< 40 ans.**

ADK gastrique diffus héréditaire

= **Mutation autosomique dominante du gène CDH1** dans 10-30 % des cas (*perte de fonction des E-cadhérines*) : à évoquer si 2 cas de cancer gastrique, dont 1 < 50 ans, sur 2 générations successives, 3 cas indépendamment de l'âge au 1er ou 2d degré, 1 cas de cancer gastrique de type diffus < 45 ans, un cancer lobulaire infiltrant ou carcinome colorectal à cellules indépendantes du sein personnel ou familial.
→ Porteur sain :
- **Gastrectomie prophylactique après 20 ans** (pénétrance élevée).
- Ou suivi par **endoscopie gastrique** avec **chromo-endoscopie** et **biopsies.**

→ Chez les porteurs de la mutation : risque accru de **K du sein et colorectal +++.**

Prédisposition génétique

- **Apparentés au 1er degré d'un cas de cancer gastrique.**
- **Syndrome de Lynch** (HNPCC) ou **polypose adénomateuse familiale (PAF).**

→ Recherche et traitement systématique d'une infection à *Helicobacter pylori* : par **test respiratoire à l'urée** < 45 ans ou par **endoscopie digestive haute + biopsie** > 45 ans.
- Autres gènes : **CTNNA1** (si CDH1 normal), **MUTYH** (Polypose associée au MUTYH , **SMAD4** (Polypose juvénile/syndrome JP-HHT), **BMPR1A** (Polypose juvénile), **STK11/ LKB1** (Syndrome de Peutz-Jeghers), **TP53** (Syndrome de Li-Fraumeni), PTEN (Syndrome de Cowden).

Facteurs environnementaux

- **> 65 ans.**
- **Tabac** (hydrocarbures).
- **Niveau socio-économique bas.**
- **Consommation élevée de sel et de nitrites** (charcuterie), **faible consommation de fruits et légumes.**
- **Surcharge pondérale.**
- **Infection virale (EBV).**

	Lésion pré-cancéreuse	- **Gastrite chronique atrophique** et **métaplasie intestinale** par infection à *Helicobacter pylori.* - **Maladie de Biermer** (gastrite atrophique fundique auto-immune) : **ADK** et **tumeur endocrine.** - **Gastrectomie partielle** pour affection bénigne : ↗ risque significative **15 ans** après chirurgie. - **Maladie de Ménétrier** (gastropathie hypertrophique, dégénère dans 10 %). - **Adénome gastrique.** - **Ulcère gastrique** → rare, endoscopie de contrôle avec biopsies systématique 1 mois après traitement.
DG	*C*	= Longtemps asymptomatique, signes d'appel peu spécifiques et souvent tardif. - **AEG, dégoûts des viandes, pâleur et teint paille.** - **Syndrome ulcéreux/syndrome dyspeptique/douleur ou pesanteur épigastrique.** - **Syndrome obstructif** : dysphagie si au niveau du cardia vs vomissements si au niveau du pylore. - Complication : • **Hémorragie digestive** : anémie microcytaire ferriprive, méléna ou hématémèse**.** • **Péritonite** : par perforation gastrique en péritoine libre ou cloisonné. - **Métastases** : ganglion de Troisier, hépatique, pulmonaire, ovarienne (**Krukenberg**), carcinose péritonéale, thyroïde, peau. - **Syndrome paranéoplasique** : **fièvre**, **MTEV**, ***acanthosis nigricans*, syndromes ichtyosiformes, anémie hémolytique**, **dermatomyosite**, **glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)**, **neuropathie périphérique, syndrome d'hypercoagulation (phlébite de Trousseau).**
	PC **EOGD**	→ **≥ 8 biopsies** sur les anomalies de relief muqueux, atteignant si possible la sous-muqueuse : - **Siège de la lésion et étendue** : antre (40 %), corps (fundus : 20 %), grosse tubérosité (20 %), cardia (< 2 cm de la jonction œsogastrique : 20 %). - **Distance par rapport au cardia et au pylore.** - **Aspect macroscopique** : ulcéro-végétante, végétante (intestinale), ulcérée, infiltrante (diffus selon la classification de Lauren). - **Statut MSI, PD1 et HER2** : systématiques. ± Claudin 18.2 (traitement par zolbetuximab). → **Linite gastrique** : infiltration tumorale *plus profonde*, muqueuse épaissie, hypertrophie des plis gastriques, biopsies en puits (/!\ Se = 50 %) +/- échoendoscopie.
	DD	- **Ulcère gastrique** : Biopsies sur les berges et le fond, /!\ risque de méconnaître un K si biopsies insuffisantes + contrôle histologique sur cicatrice (un ulcère non cicatrisé est souvent un cancer). - **Tumeur non adénocarcinomateuse** : **lymphome du MALT, tumeur stromale (GIST), tumeur endocrine (TNE), MT gastrique.** **- Autres :** corps étrangers, bézoards.
BILAN D' EXTENSION	*Extension*	- **TDM thoraco-abdomino-pelvienne** = GOLD STANDARD : résécabilité ? MT ? - **Écho-endoscopie si** : 1) extension pariétale et ganglionnaire 2) suspicion de linite 3) tumeur superficielle (éventuelle mucosectomie) 4) traitement néoadjuvant. - **Laparoscopie exploratrice** si tumeur volumineuse de résécabilité douteuse. *Inutile de doser les marqueurs tumoraux pour le Dg mais doser **ACE** et **CA 19.9** pour le **suivi.***
	Classification TNM	pTNM = TNM **définitif** de la **pièce opératoire** **T1** = muqueuse (a), sous-muqueuse (b) **T2** = musculeuse **T3** = sous-séreuse **T4** = séreuse (a), organe de voisinage (b) **N1** = 1-2 ADP régionales **N2** = 3-6 ADP régionales **N3a** = 7 à 15 ADP régionales **N3b** = ≥ 15 ADP régionales **M1** = métastase à distance (dont ADP sus-claviculaire, mésentérique, rétro-pancréatique et para-aortique)
	Stade	**I** : **A** = T1N0 ; **B** = T1N1 ou T2N0 **II** : **A** = T1N2, T2N1, T3N0 ; **B** = T1N3, T2N2, T3N1, T4aN0 **III** : **A** = T4aN1, T3N2, T2N3 ; **B** = T4aN2, T4bN0-1, T3N3 ; **C** = T4aN3, T4bN2-3 **IV** : Tx Nx M1
		Décision thérapeutique en **RCP**, expliqué au patient en **consultation d'annonce**, puis remise du **PPS** *- Suivis nutritionnel, prise en compte de la douleur, prise en charge psychologique… obligatoire.*
TTT CURATIF	**Traitement chirurgical**	= **Exérèse complète de la tumeur** avec **curage ganglionnaire** (**≥ 15 ganglions analysés**). - Si localisé à l'antre : **gastrectomie subtotale** (des 2/3 ou des 4/5) avec **anastomose gastro-jéjunale.** - Autres localisations : **gastrectomie totale** avec **anse grêle montée en Y**.
	Traitement endoscopique	- Techniques : **mucosectomie** ou **dissection sous-muqueuse.** - Indication : ADK intestinal **limité à la muqueuse** (**Tis** ou **T1a**), ou **lésion précancéreuse.**

	Chimiothérapie néo-adjuvant	= **Chimiothérapie péri-opératoire** (pré- et post-opératoire) si résécable : **docétaxel** + **5-FU** + **oxaliplatine** + **Acide folique** (4 cures pré et 4 cures post). - Indication : proposée à tout malade de **stade ≥ II** (T2 et/ou N+).	
	Traitement adjuvant	= **Radio-chimiothérapie (5-FU) post-opératoire si** : 1) aucune chimiothérapie préopératoire 2) curage insuffisant 3) tumeur de stade ≥ 2.	
TTT PALLIATIF	Traitement symptomatique	- **Chirurgie d'exérèse palliative** si tumeur symptomatique (hémorragie ou sténose). - **Radiothérapie hémostatique** si hémorragie. - Pose de **prothèse métallique expansive** par voie endoscopique si occlusion tumorale haute.	
	Chimiothérapie	- **si absence de surexpression de HER2** : épirubicine + cisplatine + 5FU**.** - **si surexpression de HER2** (< 20 %) : trastuzumab (Herceptin®) + cisplatine + 5-FU.	
ÉVOLUTION	*Pronostic*	- Cancer de mauvais pronostic = **15 %** de survie à 5 ans (tous stades confondus). - Facteur pronostique principal = **envahissement ganglionnaire** : N0 = **60 %**, N1 = 35 %, N2 = 10 %.	
	Suivi	➝ Surveillance **pendant 5 ans** après traitement curatif, avec : - **Examen clinique** : tous les 3-6 mois pendant 1-3 ans puis tous les 6 mois jusqu'à la 5e année et annuellement ensuite. - **Imagerie** : écho abdo ou TDM TAP tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 2 ans.	
		Gastrectomie subtotale	- **Endoscopie de surveillance du moignon** après 10-15 ans.
		Gastrectomie totale	- ***Dumping* syndrome +++.** - **Anémie carentielle** : supplémentation IM en vitamine B12 1 IM/6 mois. - Autre **: syndrome du petit estomac**, **diarrhée chronique** (section du n. vague), **œsophagite** (reflux biliaire), **dénutrition, ulcère anastomotique.**

FORMES PARTICULIÈRES

ADENOCARCINOME	**ADK du cardia**	= **Cancer de la jonction œsogastrique** (< 2 cm de la jonction œsogastrique) : en ↗ d'incidence. - **Classification de Siewert** : I = 1 à 5 cm au-dessus de la JOG, II = 1 cm au-dessus à 2 cm au-dessous de la JOG, III = 2 à 5 cm au-dessous de la JOG. - Souvent révélé par une **dysphagie +++.** - PEC : **Gastrectomie totale** (+ **chimiothérapie néoadjuvante** dans les formes localement avancé).	
	ADK superficiel	= Cancer ne dépassant pas la sous-muqueuse : de bon pronostic (survie à 5 ans > 90 %). - Présentation : **forme pseudo-ulcéreuse** (fréquente). - PEC : **mucosectomie endoscopique** si cancer superficiel respectant la *muscularis mucosae* (=**T1**) après **évaluation écho-endoscopique** (sinon, si T2 = exérèse chirurgicale).	
	Linite gastrique	= **ADK peu différencié**, constitué de **cellules indépendantes (en « bague à chaton »)** envahissant les couches gastriques **profondes** sans les détruire, associé à un **stroma fibreux.** - 10 % des cancers gastriques : sujet plus jeune, à prédominance féminine, de **mauvais pronostic +++.** - Extension : principalement **lymphatique** et **péritonéale.**	
		C	- Souvent révélé par un **AEG** avec **amaigrissement ± signes d'occlusion haute.**
		PC	- **Endoscopie** : **gros plis rigides** sans lésion ulcéro végétante, insufflation complète de l'estomac impossible, **biopsies (en puits, répétées) souvent négative.** - **TDM TAP** : aspect figé et rétréci de l'estomac. - **Écho-endoscopie** : épaississement de la paroi gastrique prédominant au niveau sous-muqueux.
		PEC	- **Exérèse chirurgicale** : rarement curative. ➝ **Très peu chimiosensible** /!\
AUTRES	**Lymphome gastrique primitif**	= Les plus fréquents des **lymphomes non hodgkiniens non ganglionnaires** : 3 % des tumeurs gastriques.	
		Lymphome gastrique du MALT	= Petites cellules de bas grade de malignité : lié à l'infection chronique à *H. pylori*, d'évolution très lente. - Souvent peu symptomatique. - **Endoscopie + biopsie** : lésions pseudo-inflammatoires ou tumorales. - Régression du lymphome dans 70 % des cas après éradication de *H. pylori.*

		Lymphome gastrique à grandes cellules	= De haut grade de malignité : mais rare. - Tumeur **volumineuse** et **ulcérée.** - PEC : **polychimiothérapie** discuté en RCP.
	Tumeur stromale (GIST)	= **Tumeur mésenchymateuse maligne**, rare **:** situé souvent au niveau de la couche musculeuse. - Souvent **asymptomatique** de découverte fortuite, ou **hémorragie, masse palpable, perforation.** - Bilan : Endoscopie, TDM, écho-endoscopie : **masse ronde sous-muqueuse,** parfois **ulcérée, avec développement exo-gastrique** fréquent. - Expression immuno-histo-chimique d'un récepteur membranaire **c-kit.** - PEC : • **Exérèse chirurgicale monobloc** sans curage ganglionnaire. • Si non résécable/métastatique ou en adjuvant si risque de rechute : **imatinib** (Glivec®).	
	Tumeur endocrine	- Sur une **maladie de Biermer** : multiples, de petite taille, d'évolution lente, MT exceptionnelle. - Dérivés de cellules ECL, cellules endocrines sécrétant l'histamine, localisé dans la partie profonde des glandes de la muqueuse fundique. - **Hypergastrinémie secondaire** (Biermer) **ou primaire** (gastrinome, duodénal, pancréatique, ou Zollinger-Ellison). - **Sporadique** (très rare) : **carcinome peu différencié**, de mauvais pronostic.	